

Резюме по собственным клиническим исследованиям
Препарата Цитрус-плюс, масло для местного применения гомеопатическое.

Препарат цитрус-плюс в лекарственной форме масло для местного применения гомеопатическое производства ООО «Доктор Н» зарегистрирован в Российской Федерации, Регистрационное удостоверение Р N003655/01 от 16. 07. 2004 года, ранее выпускался по ВТУ 13-294-99. С 1999 года широко применяется в медицинской практике по показанию: Целлюлит (2-3 стадия).

В последнее десятилетие симптомы целлюлита получили значительное распространение среди различных групп населения, особенно женщин. По данным статистики, 90% женщин страдают целлюлитом в более или менее выраженной форме. Чрезвычайно распространены характерные для целлюлита жалобы на рыхлую, деформированную, неэластичную, морщинистую поверхность кожи в области бедер, ягодиц, живота.

Целлюлит является самостоятельной нозологической формой заболевания, и внесен в Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем(10-й пересмотр 1995 г.)L 03.9.В настоящее время единой классификации целлюлита не существует.

По классификации Нюрнберга различают изменения клинических проявлений: 1-я стадия-кожа приобретает вид апельсиновой корки только при собирании ее в складку; 2-я стадия-кожа имеет вид апельсиновой корки только в положении стоя; 3-я стадия-кожа имеет вид апельсиновой корки в положении стоя и лежа.

Классификация Кюри и Мерлен (1979 г.) отражает морфологические изменения, происходящие в жировой ткани: 1-я стадия – задержка жидкости за счет повышения капиллярной фильтрации по сравнению с реабсорбцией; 2-я стадия – увеличение размеров адипоцитов с образованием микромодулей; 3-я стадия – околоадипоцитарный фиброз; 4-я стадия – образование макромоделей с диффузным липосклерозом.

Патогенетическая классификации: 1-я стадия – эдема (отек). Ведущим звеном является нарушение микроциркуляции, в результате чего увеличивается количество воды в интерстиции. Это приводит к сдавливанию лимфатических сосудов, нарушению лимфооттока, что ведет к возникновению отечности кожи. Видимых клинических изменений нет. 2-я стадия – усиление отека. Сдавливание лимфатических сосудов. Венозная система не справляется с оттоком жидкости, следует веностаз. Снижение гемодинамики ведет к уменьшению чувствительности рецепторов к липолитическим

веществам, т.к. нарушается их транспорт. В результате в адипоцитах нарушается равновесие процессов липолиз-липогенез, происходит усиление липогенеза и как следствие гипертрофия жировых клеток. Клинические проявления: неровность кожи, что особенно заметно при напряжении мышц и захватывании кожи в складку, бледность кожи, снижение тургора, температуры и эластичности. 3-я стадия – микронодулярная. Вследствие преобладания липогенеза в клетках накапливаются насыщенные жирные кислоты, что ведет к изменению структуры клеточных мембран. Увеличенные в размере адипоциты сдавливают сосуды, усиливая отек и уменьшая вывод продуктов метаболизма. Нарастает тканевая гипоксия, ацидоз, происходит активный рост соединительнотканых структур. Формируются микроузелки. Клинически проявляется в снижении эластичности, бледностью кожных покровов, снижением температуры. Эффект «апельсиновой корки» выражен в покое. При пальпации определяются неровности, безболезненные. 4-я стадия – макронодулярная. Адипоциты дегенерируют, образуют макроузелки. Клинически проявляется неровной, цианотичной, холодной кожей. При пальпации – макроузелки, болезненность.

Комплексный гомеопатический препарат «Цитрус-плюс» в лекарственной форме масло для местного применения гомеопатическое производства ООО «Доктор Н», Россия. Состав: активные компоненты: *Arnica montana* (Арника горная) D3 3,0 г; масляный экстракт зародышей пшеницы-12,5 г; масляный экстракт дягиля-6,25 г; эфирное масло апельсина-0,50 г; эфирное масло грейпфрута-0,50 г; вспомогательные компоненты: масло вазелиновое. Характеристика активных компонентов состава:

Arnica montana содержится в составе в 3 десятичном разведении. Применяется в гомеопатической практике как средство, воздействующее на сосудистую систему, особенно капилляры (самые мелкие их разветвления), а также на лимфатическую систему, кожу и клетчатку. Улучшает микроциркуляцию, снижает проницаемость сосудов, уменьшает венозный стаз, отек, усиливает процессы липолиза.

Масляный экстракт зародышей пшеницы содержит: Витамины Е, В1, В2, В6, В15, Р, В-каротин, эргостерин, фолиевую кислоту, незаменимые жирные кислоты (линоленовая, линолевая, олеиновая). Обладает антиоксидантным и местным противоцеллюлитным действием. Стимулирует обменные процессы. Улучшает эластичность и тургор тканей.

Масляный экстракт дягиля содержит: Эфирное масло апельсина, Лимонен, цитраль, цитранеллаль. Обладает антиоксидантным и местным противоцеллюлитным действием. Стимулирует обменные процессы. Улучшает эластичность и тургор тканей.

Эфирное масло апельсина содержит: Лимонен, цитраль, цитранеллаль. Оказывает антисептическое и противовоспалительное действие. Активизирует процессы

кровоснабжения, регенерации кожи. Стимулирует процесс липолиза. Восстанавливает упругость и эластичность кожи. Укрепляет капилляры.

Эфирное масло грейпфрута содержит: А-пинен, мирцен, сабинен, лимонен, гераниол, линалоол, цитронеллаль, децил- и нерилацетаты, терпинен-4-ол. Восстанавливает саморегуляцию клеток, оказывает тонизирующее действие на кожу. Стимулирует кровоснабжение кожи.

Спектр фармакологического действия компонентов, входящих в состав комплексного гомеопатического препарата «Цитрус-плюс» обеспечивает стимулирующее влияние на периферическое лимфо- и кровообращение, улучшает водно-солевой обмен и метаболизм в клетках кожи, усиливает липолиз и выведение продуктов расщепления липидов из адипоцитов, снимает отечность, смягчает и успокаивает кожу, способствует защите и регенерации клеток кожи.

Изучение эффективности, безопасности и переносимости лекарственного средства Цитрус-плюс в рамках одноцентрового, проспективного, рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования проведено на базе 1 терапевтического отделения поликлиники №12 Московского гарнизона МО РФ.

Цель исследования: изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата Цитрус-плюс при лечении пациентов с целлюлитом 2-3 стадии (Классификация Нюрнберга).

Задачи исследования:

1. Оценка эффективности препарата при лечении пациентов с целлюлитом 2-3 стадии.
2. Оценка безопасности применения препарата
3. Оценка переносимости препарата

Критерии включения в исследование:

- Лица женского пола в возрасте от 18 до 55 лет;
- Установленный диагноз – первичный целлюлит в области бедер, живота, ягодиц (2-3- стадия);
- Подписанная пациентом и датированная форма добровольного информированного согласия;
- Женщины с намерением исключить риск беременности в период исследования;
- Способность пациента выполнять процедуры исследования.

Критерии невключения в исследование:

- Вторичный целлюлит (заболевания вен или лимфатических сосудов, сахарный диабет, болезни почек);
- 4-я стадия целлюлита
- курение
- Гормональное или другое лечение, которое может оказывать влияние на оценку исследуемого препарата;
- Прием других лекарственных средств по поводу основного заболевания и невозможность их отмены на период исследования;
- Тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания);
- Индивидуальная повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата в анамнезе;
- Дерматологические заболевания, требующие системного и/или местного фармакологического лечения исследуемых участков кожи;
- Выраженная дисфункция щитовидной железы, системные заболевания;
- Имеющиеся признаки острого инфекционного заболевания.
- Беременность, грудное вскармливание;

Критерии исключения из исследования:

- Неспособность пациента выполнять процедуры исследования;
- Беременность;
- Выявленные в процессе исследования сопутствующие заболевания, требующие гормонального или медикаментозного лечения, способного повлиять на результаты исследования;
- Выявленное нежелательное явление;
- Отклонение лабораторного показателя от нормы;
- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- Административные причины;
- Смерть участника исследования.

Схема лечения в основной группе: Пациенты будут применять исследуемый препарат масло гомеопатическое «Цитрус-плюс» 2 раза в день, путем втирания в проблемные участки кожи бедер, живота, ягодиц. Курс лечения – 4 недели.

Схема лечения в контрольной группе: Пациенты будут применять препарат «плацебо» масло 2 раза в день, путем втирания в проблемные участки кожи бедер, живота, ягодиц. Курс лечения – 4 недели.

Сопутствующее лечение:

Все лекарственные препараты, принимаемые в течение месяца, предшествующего скрининговому визиту (Визит 1), и в ходе исследования должны быть отмечены в индивидуальных регистрационных картах пациентов. Исследователю следует рекомендовать пациентам воздержаться от приема любой сопутствующей терапии в ходе исследования. Исключением являются препараты, которые могут потребоваться для лечения любого нежелательного явления.

Возможно применение лимфодренажа, массажа в обеих группах.

Дизайн исследования: Индивидуальное наблюдение в течение 28 дней с выполнением 3-х визитов, в том числе исходного по завершению скрининга и 2-х контрольных на 14 и 28 день лечения с выполнением процедур, указанных в схеме дизайна исследования.

Схема дизайна исследования

Процедуры	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Дни обследования	1	14	28
Информированное согласие	X		
Критерии включения /невключения	X		
Критерии исключения		X	X
Демографические данные	X		
Анамнез	X		
Оценка интенсивности симптомов и жалоб пациентов*	X	X	X
Физикальное обследование	X	X	X
Антропометрические данные (ИМТ, окружность тела в области ягодиц, бедер, живота)	X	X	X

Термометрия	X		X
Общий анализ крови**	X		X
Общий анализ мочи***	X		X
Побочные эффекты и нежелательные явления		X	X
Сопутствующее лечение		X	X
Передача пациенту исследуемого препарата «Цитрус-Плюс» или «плацебо»	X		
Контроль соблюдения пациентом режима дозирования		X	X
Возврат неиспользованного остатка препарата «Цитрус-Плюс» или плацебо.			X

- *оценка состояния пациента по визуально-аналоговой шкале (сухость кожи, синдром «апельсиновой корки», эластичности кожи);
- **оценка общего анализа крови (Hb, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ)
- ***оценка общего анализа мочи (цвет, прозрачность, рН, лейкоциты, эритроциты, плотность)

Оценка эффективности

Первичными критериями оценки эффективности препарата является динамика суммарного балла выраженности симптомов и жалоб пациента по визуально-аналоговой шкале по окончании лечения (сухость кожи, синдром «апельсиновой корки», эластичность).

«Отличная» – от 240 баллов и выше; «Хорошая» – от 150 до 239 баллов; «Удовлетворительная» – от 90 до 149 баллов; «Отсутствие эффекта» – от 0 до 89 баллов; а также в случае досрочного прекращения лечения.

Вторичными критериями оценки эффективности являются динамика выраженности отдельных симптомов заболевания и жалоб пациента, антропометрические данные отдельных проблемных областей, время проявления клинической эффективности препарата, удовлетворенность лечения.

Статистическая обработка материалов проводилась методом вариационной статистики с определением средней арифметической, ошибки средней арифметической, критерия t Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0.05$.

Оценка безопасности включает постоянное мониторирование и регистрацию всех нежелательных явлений с последующей оценкой по понятиям и интенсивности, регулярный

контроль гематологических показателей, анализа мочи, показателей жизнедеятельности и проведение физикального обследования на фоне применения препарата «Цитрус-плюс» в суточных и курсовых дозах, рекомендуемых инструкцией.

Всего в исследование включено 60 пациенток от 18 до 55 лет с диагнозом целлюлит бедер, живота, ягодиц. По результатам рандомизации сформировано две группы по 30 человек: основная и контрольная.

В параллельных группах (основной и контрольной) достоверных различий по возрастному составу не определено.

До начала лечения показатели клинических проявлений (оценка по (ВАШ) визуально-аналоговой шкале) и антропометрических данных в обеих группах находились практически на одном исходном уровне и не имели достоверно значимых различий. (Таблица 1).

В исходе средняя суммарная оценка симптомов проявления заболевания по ВАШ в контрольной группе несколько превышала аналогичный показатель в основной группе и составляла $26,02 \pm 1,04$ и $27,42 \pm 1,32$ соответственно, однако статистически достоверных различий не определено. Показатели антропометрических данных несколько превышали аналогичные показатели основной группы без статистически достоверных различий.

В процессе лечения, через 14 дней, отмечалась положительная динамика в обеих группах.

В основной группе средняя суммарная положительная динамика по всем показателям составила 47,2%. Наиболее выраженная положительная динамика отмечено по повышению эластичности кожи (87,39%), снижению сухости кожи (72,55%) снижению выраженности синдрома «апельсиновой корки» (58,08%). Суммарная оценка по ВАШ составила 133,94 балла, что соответствует критерию «Удовлетворительно», при исходной суммарной оценке 78,07 балла. Отмечена положительная динамика антропометрических показателей: снижение индекса массы тела составило $0,6 \text{ кг/м}^2$, Снижение окружности тазобедренной области на 1,35 см по сравнению с исходным показателем, окружности бедер – 1,07 см, окружности живота (талии) – 1,17 см.

Показатели критериев оценки контрольная группа, пациенты которой применяли масло-плацебо, имели статистически недостоверную динамику положительную динамику: суммарная оценка симптомов проявления болезни составила 86,15 балла, при показателе 82,27 балла в исходе. Незначительная положительная динамика показателей оценки симптомов проявления болезни и антропометрических данных в контрольной группе можно объяснить массажным воздействием на проблемные участки тела, воздействия масла-плацебо и, возможно, соблюдения более направленного режима питания.

Динамика показателей критериев оценки

Таблица 1

Симптомы	Исследуемая группа	Исходный визит	Контрольные визиты	
			14 день	28 день
Средняя оценка по ВАШ в баллах				
сухость кожи	Основная	26,19±0,96	45,19±1,23	64,19±2,45
	контрольная	27,28±1,05	29,45±1,35	32,67±1,28
синдром «апельсиновой корки»	Основная	28,89±1,19	45,67±1,15	62,45±2,28
	контрольная	29,34±1,24	30,15±1,27	31,20±1,17
эластичность кожи	Основная	22,99±0,98	43,08±1,66	63,18±2,36
	контрольная	25,65±1,67	26,55±1,74	27,25±1,87
Суммарная оценка	Основная	78,07	133,94	189,82
	контрольная	82,27	86,15	91,12
Средняя суммарная оценка	Основная	26,02±1,04	44,65±1,34	63,27±2,36
	контрольная	27,42±1,32	28,71±1,45	30,37±1,44
Антропометрические данные				
Индекс массы тела (кг/м ²)	Основная	28,24± 0,22	27,64± 0,24	26,54± 0,27
	контрольная	29,15± 0,25	28,85± 0,26	28,65± 0,28
окружность тазобедренной области (см)	Основная	107,74± 1,22	106,35± 1,24	104,97± 1,25
	контрольная	108,23± 1,28	108,28± 1,23	108,32± 1,27
Окружность бедер (см)	Основная	65,52± 0,95	64,45± 1,05	63,55± 1,25
	контрольная	65,87± 0,93	65,90± 1,98	65,87± 0,98
Окружность живота (талии) (см)	Основная	86,64± 1,35	85,47± 1,45	84,11± 1,49
	контрольная	86,84± 1,28	86,95± 1,26	86,90± 1,27

При заключительном осмотре, через 28 дней лечения, в основной группе пациентов, применявших масло гомеопатическое Цитрус-плюс, отмечено статистически достоверная положительная динамика исследуемых показателей.

Средняя суммарная оценка симптомов клинического проявления составила в основной группе 63,27 балла, что на 37,25 балла или 143,16% выше по сравнению с исходом. Показатели отдельных оцениваемых симптомов имеют достоверное различие между аналогичными показателями на исходном визите, а также с аналогичными показателями на завершающем визите контрольной группы. В контрольной группе средняя суммарная оценка симптомов клинического проявления составила 30,37 балла, что на 2,95 балла или 10,76% выше исходного уровня. Показатели отдельных оцениваемых симптомов не имеют статистически значимого различия с показателями в исходе.

Показатели антропометрических данных (таблица 1) в основной группе снизились в целом на 14,52%, в том числе индекс массы тела на 6,02%, окружность тазобедренной области на 2,57%, окружность бедер на 3,01%, окружность талии на 2,92%. Показатели антропометрических данных имеют достоверно значимое различие с показателями в исходе и по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

В контрольной группе отмечено незначительное снижение рассматриваемых показателей, которое составило в целом 1,87% по сравнению с исходным уровнем. Показатели антропометрических данных не имеют достоверно значимое различие с показателями в исходе.

Оценка эффективности лечения
(по визуально-аналоговой шкале)

Таблица 2

Оценка эффективности	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Отличная	2	6,7		
Хорошая	18	60,0		
Удовлетворительная	8	26,6	2	6,7
Отсутствие эффекта	2	6,7	28	93,3
	30	100	30	100

По результатам лечения в основной группе отмечено 2 случая с оценкой эффективности лечения «Отлично», пациентки в исходе имели избыточную массу тела, с ИМТ до 29,9 кг/м², с оценкой симптомов клинического проявления по ВАШ в пределах от

150 до 239 баллов. Отсутствие эффекта наблюдалось у 2 пациенток с ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м², с оценкой симптомов клинического проявления по ВАШ до 89 баллов.

В контрольной группе 2 случая удовлетворительного эффекта было отмечено у пациенток с довольно высоким уровнем, практически удовлетворительной оценки по ВАШ и с ИМТ до 29,9 кг/м².

Проведенные исследования показали клиническую эффективность применения препарата Цитрус-плюс в лекарственной форме масло гомеопатическое в лечении больных с целлюлитом II-III стадии.

Во время исследования нежелательных явлений и побочных эффектов не отмечено.

Препарат Цитрус-плюс можно рекомендовать к медицинскому применению для лечения больных с целлюлитом II-III стадии.

За время выпуска препарата с 1995 года, в поликлинических условиях г. Москвы и С-Петербурга проводилось изучение результатов по опыту клинического применения препарата Цитрус-плюс в лекарственной форме масло гомеопатическое при лечении больных с целлюлитом II-III стадии. В исследовании приняло участие 86 врачей городских поликлиник. Под наблюдением всего находилось 900 пациентов. Время индивидуального наблюдения составило 28 дней с двумя контрольными визитами. Лечение проводилось с применением препарата Цитрус-плюс в соответствии с рекомендациями в инструкции. Оценка эффективности лечения проводилась по критериям клинического проявления заболевания с их балльной оценкой по ВАШ. В результатах лечения в 84% наблюдений отмечен «хороший эффект».